

УДК 616-056.52:618.3:616-092:616-08

© С. М. Геряк, А. В. Куценко, 2011.

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІЇ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

С. М. Геряк¹, А. В. Куценко²¹Кафедра акушерства та гінекології №2 (зав. – доц., д. мед. н. С. М. Геряк),

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського;

²Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина» (гол. лікар – к.мед.н. В. В. Куценко), м. Тернопіль.

CORRECTION OF OBSTETRIC COMPLICATIONS BACKGROUND IN METABOLIC SYNDROME
S. M. Heryak, A. V. Kutsenko

SUMMARY

Clinical and laboratory features of pregnancy in 50 women with metabolic syndrome were studied. Found that pregnancy in such patients is accompanied by development of oxidative stress and often become pathological course. Application of L-arginine aspartat to restore the antioxidant reserves and reduces the risk of gestosis.

**ПРИМЕНЕНИЕ L-АРГИНИНА АСПАРТАТА В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

С. Н. Геряк, А. В. Куценко

РЕЗЮМЕ

Исследованы клинико-лабораторные особенности течения беременности на фоне метаболического синдрома у 50 женщин. Выявлено, что беременность у таких женщин сопровождается развитием оксидативного стресса и часто приобретает патологическое течение. Применение L-аргинина аспартата обеспечивает восстановление антиоксидантных резервов и снижает риск развития у них поздних гестозов.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, оксидативный стресс, L-аргинин аспартат.

Метаболічний синдром, який поєднує кілька небезпечних кардіометаболічних факторів ризику: абдомінального ожиріння, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та порушення толерантності до глюкози, є однією з актуальних медико-соціальних проблем сьогодення. Цей симптомокомплекс спричиняє розвиток не лише окремих серцево-судинних захворювань і цукрового діабету II типу, а й неалкогольного жирового гепатозу, нейродегенеративних захворювань, тромбоемболій, подагри тощо. У жінок фертильного віку метаболічний синдром зустрічається в 6-35% випадків [3, 4]. Його компоненти накладають свій відбиток на репродуктивну функцію жінки, різко обмежують адаптаційні можливості організму вагітної, провокують розвиток і погіршують перебіг багатьох акушерських і перинатальних ускладнень – невиношування, вроджених вад розвитку центральної нервової системи плода, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, порушень скоротливої діяльності матки тощо. Частота патологічних вагітностей на фоні метаболічного синдрому сягає, за даними різних дослідників, 85-100% [3].

Вчені припускають, що одним із об'єднуючих патогенетичних моментів метаболічного синдрому та перелічених акушерських ускладнень є функціо-

нальний дисбаланс судинного ендотелію [3, 5, 8, 9]. Нормально функціонуючий ендотелій характеризується безперервним базальним виробленням монооксиду азоту (NO), що є необхідним для підтримки нормального тону судин. NO є найпотужнішим вазодилататором у людському організмі. Він попереджає тонічні скорочення судин нейронального, ендокринного чи локального походження. Під впливом NO-синтази та за наявності кисню з L-аргініну утворюються цитрулін і NO. Завдяки тому, що судини малого діаметру синтезують більше NO, ніж магiстральні, відбувається регуляція периферичного опору, артеріального тиску та розподілу крові в серцево-судинній системі.

Питання про пусковий механізм ендотеліальної дисфункції продовжує обговорюватися досі. Існує припущення, що таким тригером слугує оксидативний стрес [2, 5, 8]. Пошкоджені продуктами вільнорадикального окиснення ендотеліоцити синтезують ряд біологічно активних речовин, у тому числі й ангіотензин-перетворюючий фермент, який бере участь в синтезі ангіотензину II та посилює деградацію брадикініну. Послаблення стимуляції брадикінінових рецепторів веде до зниження синтезу NO та вазоконстрикції. Водночас, супероксид та інші реактивні вільні

радикали інактивують NO, спричиняючи його дефіцит. Внаслідок цього виникають системний вазоспазм, тканинна гіпоксія, посилюється оксидативний стрес – формується патогенетичне «хибне коло».

У ряді досліджень доведено, що прийом L-аргініну ефективно підвищує активність ендотеліальної NO-синтази та збільшує продукцію NO, сприяє метаболізму жирів, відновлює антиоксидантний резерв організму [8]. Отримано позитивні результати від застосування донаторів NO як в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом [4], так і в вагітних із синдромом затримки росту плода та пізніми гестозами [1, 6, 7, 8]. З огляду на це, перспективною є можливість застосування L-аргініну для корекції акушерських ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування L-аргініну аспартату в комплексній корекції акушерських ускладнень на фоні метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежили 50 вагітних із метаболічним синдромом, рандомізованих на 2 групи: I (n=27) і II (n=23). Метаболічний синдром діагностували до 12 тижнів гестації на основі критеріїв Міжнародної федерації діабету (2005). Діагностику й корекцію акушерських ускладнень у жінок обох груп проводили згідно існуючих стандартів надання медичної допомоги та клінічних протоколів. Окрім цього, вагітні з II групи приймали L-аргінін аспартат по 5 мл 4 рази на добу під час їди в складі комплексного лікування або в вигляді монотерапії. Було призначено 2 курси – в 12-16 і 24-28 тиж. гестації – тривалістю по 14 діб. Контролем слугували 25 практично здорових вагітних, які склали III групу.

Вік обстежених становив 26 (23; 30) повних років. Достовірних відмінностей за віком, місцем проживання, зайнятістю, паритетом між представницями

виділених груп не було. Абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності в крові були виявлені в усіх вагітних із I і II груп. Суттєвих відмінностей між частотою виявлення інших ознак метаболічного синдрому в обстежених із обох груп не виявлено. Результати статистичного аналізу не показали істотної різниці між значеннями діагностичних критеріїв метаболічного синдрому в жінок із I і II груп.

Про стан антиоксидантних резервів організму та ліпопероксидативних процесів судили за активністю каталази (АК) (М. А. Корольок та ін., 1988) і супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари та ін., 1985), рівнем малонового діальдегіду (МДА) (И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, 1977) та церулоплазмину (ЦП) (Н. Ravin, 1961) в узятій натще сироватці крові. Перелічені показники визначали в 12-14 і 34-36 тиж. вагітності.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Порівняння частот в двох вибірках проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для співставлення двох незалежних сукупностей використовували U-критерій Манна-Уїтні, для двох залежних груп – критерій Вілкоксона. У всіх випадках застосовували двосторонні тести оцінки статистичної значимості, пороговим рівнем якої вважали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостерігаючи за жінками із ранніх термінів гестації, встановили, що в пацієток із метаболічним синдромом показники абсолютного ризику розвитку загрози переривання вагітності на ранніх і на пізніх термінах, дисфункції плаценти, появи аномальної кількості навколоплідних вод, передчасних пологів суттєво перевищували аналогічні в контрольній групі (p<0,05) (табл. 1). У той же час, істотної різниці в частоті розвитку переліченої акушерської патології між вагітними I і II груп не виявлено.

Таблиця 1

Акушерські ускладнення в обстежених жінок, n (%)

Нозологія	I група, n=27	II група, n=23	III група, n=25
Загроза раннього самовільного викидня	9 (33)	8 (35)	2 (8)
Загроза пізнього самовільного викидня	11 (41)	11 (48)	2 (8)
Загроза передчасних пологів	10 (37)	10 (43)	2 (8)
Дисфункція плаценти	13 (49)	11 (48)	5 (20)
Маловоддя	3 (11)	3 (13)	0 (0)
Багатоводдя	7 (26)	6 (26)	1 (4)
Прееклампсія легкого ступеня	15 (56)	6 (26)	0 (0)
Прееклампсія середньої важкості	5 (19)	0 (0)	0 (0)
Первинна слабкість пологової діяльності	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Часткове щільне прикріплення посліду	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Передчасні пологи	1 (4)	0 (0)	0 (0)

При міжгруповому порівнянні абсолютного ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня у I групі він виявився достовірно вищим, ніж у II і ніж у III ($p < 0,05$). У II і III групах ці показники суттєво не відрізнялися. Абсолютний ризик розвитку прееклампсії середнього ступеня в вагітних із I групи також істотно переважав аналогічні у II і III групах ($p < 0,05$). У вагітних з метаболічним синдромом, що отримували L-аргінін аспартат, даний показник був зведений до 0%, як і в контрольній групі.

У I групі абсолютні ризики розвитку первинної слабкості пологової діяльності та часткового щільного прикріплення посліду достовірно перевищували

такі в III групі ($p < 0,05$). Водночас, не було виявлено суттєвих відмінностей між I і II та II і III групами стосовно даних показників.

Випадків появи побічних медикаментозних реакцій не відмічено. Всі діти народилися живими та без ознак асфіксії.

Важливим визначальним фактором щодо появи відхилень у перебігу вагітності є порушення рівноваги в системі «вільнорадикальне окиснення-антиоксидантний захист» організму. Дані про активність процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантні резерви в вагітних, які перебували під спостереженням, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в обстежених вагітних, Me (25%; 75%)

Показник		I група, n=27	II група, n=23	III група, n=25
АК, %	У 12-14 тиж.	16,4 (16,0; 16,7)	16,3 (15,9; 16,8)	17,0 (16,4; 17,5)
	У 34-36 тиж.	16,1 (15,5; 16,4)	16,1 (16,5; 17,2)	17,1 (16,4; 17,7)
СОД, од./1 мл ер.	У 12-14 тиж.	60,6 (60,0; 61,7)	60,4 (60,0; 61,7)	61,2 (60,3; 62,1)
	У 34-36 тиж.	58,7 (58,3; 61,4)	60,7 (60,1; 63,0)	61,2 (60,3; 62,1)
ЦП, мг/л	У 12-14 тиж.	242,6 (233,3; 253,9)	244,6 (231,3; 254,7)	225,3 (211,3; 233,9)
	У 34-36 тиж.	242,9 (235,7; 248,1)	242,7 (233,1; 247,7)	228,7 (208,1; 236,1)
МДА, мкмоль/л	У 12-14 тиж.	2,9 (2,7; 3,0)	2,9 (2,6; 3,1)	2,5 (2,3; 2,7)
	У 34-36 тиж.	3,1 (2,8; 3,3)	2,9 (2,7; 3,1)	2,6 (2,3; 2,9)

На початку дослідження в I і II групах показники вільнорадикальних реакцій істотно між собою не відрізнялися. Однак, рівні АК та СОД у них були нижчими, ніж у жінок із III групи, а концентрація ЦП і МДА – вищою ($p < 0,05$). Прогресування вагітності в пацієнок із I групи супроводжувалося істотним зниженням рівня АК, СОД та підвищенням концентрації МДА ($p < 0,05$). Концентрація ЦП не зазнала достовірних змін. У I і II групах досліджувані показники суттєво не змінилися.

Таким чином, отримані результати підтверджують дані літератури про роль вільнорадикальних процесів у нормальному та патологічному перебігу вагітності [2]. Клінічний ефект, отриманий у II групі вагітних, ми пов'язуємо з антиоксидантними властивостями L-аргініну аспартату [3, 7, 8].

ВИСНОВКИ

1. Застосування L-аргініну аспартату сприяє поповненню антиоксидантних резервів і зниженню рівня вторинних продуктів вільнорадикального окиснення в організмі вагітних із метаболічним синдромом.

2. Прийом донатора NO за запропонованою схемою веде до зменшення абсолютного ризику виникнення пізніх гестозів, покращує клінічний перебіг вагітності на фоні метаболічного синдрому.

3. Отримані результати свідчать про перспективність досліджень у даному напрямку та не-

обхідність їх врахування при веденні вагітних із метаболічним синдромом. Залучення більшої кількості вагітних дасть змогу оцінити ефективність застосування запропонованої методики щодо малопоширених акушерських ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алимхаджиева М. А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе мать-плацента-плод и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово-плацентарного кровотока / М. А. Алимхаджиева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, №5. – С. 7–13.
2. Маянская С. Д. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме / С. Д. Маянская // Практическая медицина. – 2010. – № 41. – С. 115–118.
3. Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 480 с. – ISBN 5-89481-393-X.
4. Метаболический синдром у женщин (патология физиология и клиника) / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с. – ISBN 5-98037-042-0.
5. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Мат-

веева, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с. – ISBN 978-5-9704-1717-1.

6. Тівортін як потужний регулятор судинного тонусу та його місце в патогенетичній терапії прееклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–106.

7. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной прееклампсии / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев [и др.] // Кубанский

научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 85–92.

8. Хлыбова С. В. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса // С. В. Хлыбова, В. - И. Циркин, С. А. Дворянский. – Киров: Мед. информ.-аналит. центр, 2007. – 178 с. – ISBN 978-5-903130-06-1.

9. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.